

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 286 028
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

㉑ Anmeldenummer: 88105277.3

㉑ Int. Cl. 4: C07H 19/16, C07D 405/04,
A61K 31/70, A61K 31/52

㉒ Anmeldetag: 31.03.88

㉓ Priorität: 10.04.87 DE 3712280
20.11.87 DE 3739366

㉔ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
12.10.88 Patentblatt 88/41

㉕ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

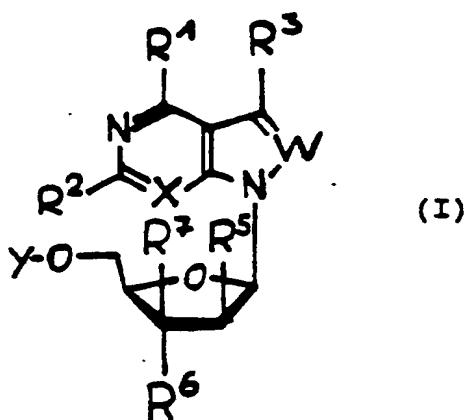
㉖ Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH
Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

㉗ Erfinder: Seela, Frank, Prof.
Dahler Heide
D-4790 Paderborn(DE)
Erfinder: Muth, Heinz-Peter
Belmer Strasse 73
D-4500 Osnabrück(DE)
Erfinder: Kaiser, Klaus
Liebigstrasse 50
D-4500 Osnabrück(DE)
Erfinder: Bourgeols, Werner
Wilkenskamp 16
D-4500 Osnabrück(DE)
Erfinder: Mühlegger, Klaus
Römerstrasse 7
D-8121 Polling(DE)
Erfinder: von der Eitz, Herbert, Dr. rer. nat.
In der Au 21
D-8120 Weilheim(DE)
Erfinder: Batz, Hans-Georg, Dr. rer. nat.
Traublinger Strasse 63
D-8132 Tutzing(DE)

㉘ Desaza-purin-nucleosid-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Nucleinsäure-Sequenzierung sowie als antivirale Mittel.

㉙ Neue Desaza-purin-nucleoside der Formel I

EP 0 286 028 A2



in der

X Stickstoff oder eine Methingruppe,
W Stickstoff oder die Gruppe $\text{C}-\text{R}^4$

R¹, R², R³, R⁴, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine Niederalkyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Niederalkylthio-, Niederalkyloxy-, Aralkyl-, Aralkyloxy-, Aryloxy-oder eine gegebenenfalls ein-oder zweifach substituierte Aminogruppe,

R⁵ Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,

R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R⁶ und R⁷ Halogen, eine Cyano-, eine Acidoo- oder eine gegebenenfalls ein-oder zweifach substituierte Aminogruppe bedeuten, wobei einer der Reste R⁶ und R⁷ auch eine Hydroxygruppe vorstellen kann, wenn X eine Methingruppe bedeutet,

und außerdem R⁵ und R⁷ zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können und
Y Wasserstoff, eine Monophosphat-, Diphosphat-oder Triphosphatgruppe vorstellt,

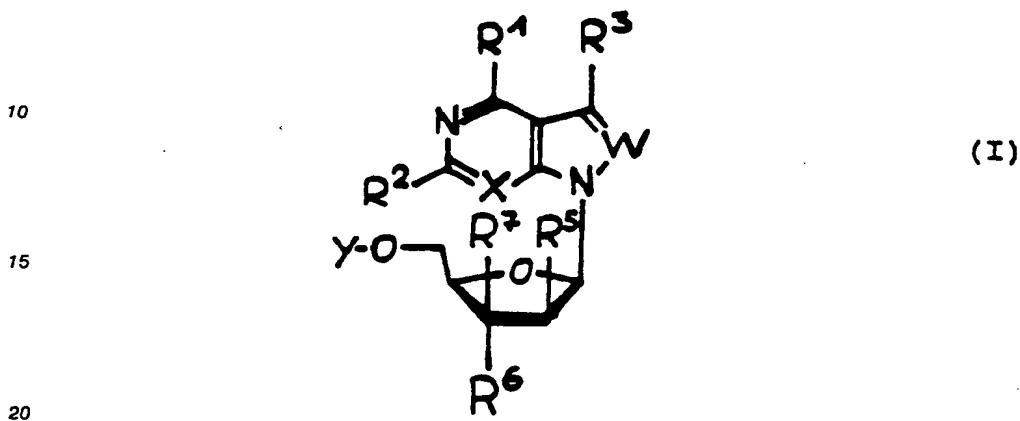
sowie mögliche Tautomere und Salze und Nucleinsäuren, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I als Baustein enthalten.

Ferner werden Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beansprucht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen antivirale Eigenschaften und lassen sich ferner bei der DNA-Sequenzierung verwenden, wobei sie zum Kettenabbruch führen und/oder die Bandenkomprimierung verhindern.

Desaza-purin-nucleosid-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Nucleinsäure-Sequenzierung sowie als antivirale Mittel

Die Erfindung betrifft Desaza-purin-nucleosid-Derivate, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie die Verwendung dieser Nucleosid-Derivate bei der Sequenzierung von Nucleinsäuren sowie als antivirale Mittel.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Desaza-purin-nucleosid-Derivate der allgemeinen Formel I



in der

25 X Stickstoff oder eine Methingruppe,
 W Stickstoff oder die Gruppe $\geq C-R^4$,
 R¹, R², R³, R⁴, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine Niederalkyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Niederalkylthio-, Niederalkyloxy-, Aralkyl-, Aralkyloxy-, Aryloxy-oder eine gegebenenfalls ein-oder zweifach substituierte Aminogruppe,
 R⁵ Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,
 30 R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R⁵ und R⁷ Halogen, eine Cyano-, eine Azido- oder eine gegebenenfalls ein-oder zweifach substituierte Aminogruppe bedeuten,

wobei einer der Reste R⁶ und R⁷ auch eine Hydroxygruppe vorstellen kann, wenn X eine Methingruppe bedeutet,
 35 und außerdem R⁵ und R⁷ zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können und

Y Wasserstoff, eine Monophosphat-, Diphosphat-oder Triphosphatgruppe vorstellt,
 40 sowie mögliche Tautomere und Salze und Nucleinsäuren, die Verbindungen der Formel I als Baustein enthalten.

Die Niederalkylreste in der Definition der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ können gesättigt oder ungesättigt, geradkettig oder verzweigt sein und 1 - 7, vorzugsweise 1 - 4 Kohlenstoffatome enthalten. Diese Definition der Alkylreste gilt auch für die Alkylreste, die in den Definitionen der Niederalkylthio- und Niederalkyloxyreste vorkommen. Ganz besonders bevorzugt sind die Methyl- und die Ethylgruppe.

45 Unter Halogen in der Definition der Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁶ und R⁷ werden Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden.

Die in den Definitionen der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ vorkommenden Aralkyl- bzw. Aralkyloxy-Reste enthalten einen Alkylrest mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 - 3 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach mit einem aromatischen Rest, beispielsweise Phenyl- oder Naphthylrest, substituiert sind. Die aromatischen Reste können ihrerseits ein- oder mehrfach durch eine Alkyl- oder A洛xygruppe mit jeweils 1 - 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Besonders bevorzugt ist die Benzylgruppe.

50 Als Aryloxy-Rest in der Definition der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ sind besonders Phenoxy-Reste bevorzugt, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch weitere Substituenten, wie beispielsweise Nitro-,

Alkyl- und Alkoxygruppen substituiert sein können.

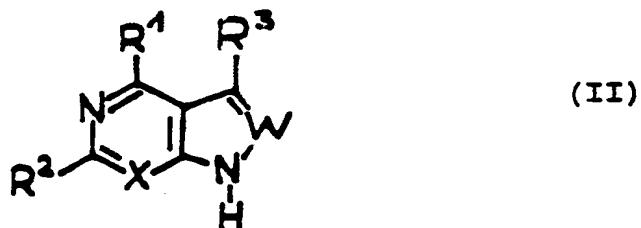
Die in der Definition der Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁶ und R⁷ vorkommende Aminogruppe, die gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann, enthält als mögliche Substituenten vorzugsweise Alkylgruppen mit 1 - 5, vorzugsweise 1 - 3 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits wiederum durch Alkoxygruppen, Halogen oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte Aminogruppen substituiert sein können. Diese Substituenten können auch einen Aralkylrest vorstellen. Die beiden Stickstoffsubstituenten können auch zusammen einen Alkyldien, vorzugsweise einen Methyliden-Rest darstellen, der seinerseits durch Alkoxy, substituierte Aminogruppen oder Halogen substituiert sein kann. Ein ganz bevorzugter Substituent dieser Art ist die Dimethylaminomethyliden-Gruppe.

Die Monophosphatgruppe ist die Gruppe -PO(OH)₂, die Diphosphatgruppe, die Gruppe -P₂O₃(OH)₃ und die Triphosphatgruppe bedeutet die Gruppe -P₃O₅(OH)₄.

Als mögliche Salze kommen vor allem Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze der Phosphatgruppen in Frage. Als Alkalosalze sind Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze bevorzugt. Als Erdalkalosalze kommen insbesondere Magnesium- und Calciumsalze in Frage. Unter Ammoniumsalzen werden erfindungsgemäß Salze verstanden, die das Ammoniumion enthalten, das bis zu vierfach durch Alkylreste mit 1 - 4 Kohlenstoffatome oder/und Aralkylreste, bevorzugt Benzylreste, substituierte sein kann. Die Substituenten können hierbei gleich oder verschieden sein. Die Salze der Phosphate können auf bekannte Weise in die freien Säuren überführt werden.

Die Verbindungen der Formel I können basische Gruppen, insbesondere Amino-Gruppen enthalten, die mit geeigneten Säuren in Säureadditionsalze übergeführt werden können. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bersteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfinsäure.

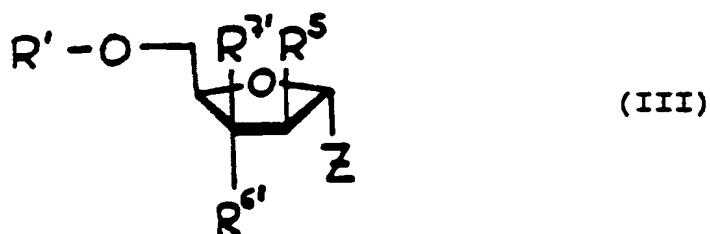
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neue Verbindungen. Sie können in Analogie zu bekannten, verwandten Verbindungen hergestellt werden. Als besonders zweckmäßig hat sich zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ein Verfahren erwiesen, bei dem man eine Verbindung der Formel II



35

in der
X, W, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel III

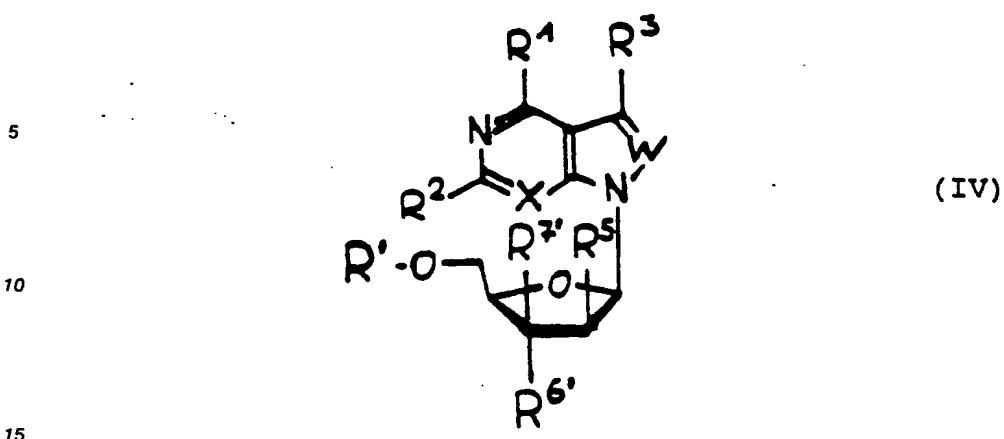
40



45

50

in der
R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,
R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R⁶' und R⁷' eine Azido- oder eine durch eine Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe,
R' eine Sauerstoffschutzgruppe und
Z eine reaktive Gruppe bedeuten
zu Verbindungen der Formel IV



in der
 X, W, R¹, R², R³, R⁵, R^{6'}, R^{7'} und R' die oben angegebene Bedeutung haben,
 umgesetzt und gegebenenfalls vorhandene Sauerstoffschutzgruppen abspaltet
 und danach gegebenenfalls
 20 eine so erhaltene Verbindung, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe bedeutet, nach vorherigem selektivem
 Schutz der 5'-Hydroxygruppe mit einem Halogenid, Cyanid oder Azid in bekannter Weise in eine Verbin-
 dung der Formel I, in der R⁶ und R⁷ Halogen oder eine Cyano-oder Azidogruppe bedeutet, überführt oder
 25 in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ Wasserstoff bedeutet, desoxyge-
 niert
 oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Azidogruppe bedeutet, in bekannter
 Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Aminogruppe bedeutet, reduziert
 und gewünschtenfalls anschließend Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in
 30 bekannter Weise in die Mono-, Di-oder Triphosphate überführt
 und gewünschtenfalls erhaltene freie Basen bzw. Säuren in die entsprechenden Salze oder erhaltene Salze
 in die entsprechenden freien Basen bzw. Säuren umwandelt.

35 Die Verbindungen der Formel II werden mit den Verbindungen der Formel III umgesetzt, besonders
 vorteilhaft unter Phasentransferbedingungen. Unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse werden
 die Basen der Formel II in ein entsprechendes Anion überführt, beispielsweise durch 50 %ige wässrige
 Natronlauge. Das so entstandene Anion wird durch einen Phasentransferkatalysator, beispielsweise Tris[2-
 (2-methoxyethoxy) ethyl]amin, hydrophobiert und in die organische Phase transportiert, in der es mit der
 reaktiven Verbindung der Formel III abreagiert.

40 Als reaktive Gruppen Z in den Verbindungen der allgemeinen Formel III kommen vorzugsweise
 Halogenreste und Alkoxygruppen in Frage. Die Hydroxygruppen des Zuckerrestes werden bei dieser
 Umsetzung in üblicher Weise durch dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppen, beispielsweise
 Toluoyl-, Benzoyl-oder Acetylgruppen, geschützt. Die Sauerstoffschutzgruppen können nach beendeter
 Umsetzung in bekannter Weise unter alkalischen Bedingungen wieder abgespalten werden, zeckmäßiger-
 weise verwendet man eine 1M methanolische Methanolatlösung.

45 Es kann zweckmäßig sein, auch die Reste R¹, R², R³ und R⁴ während der Reaktion durch geeignete
 Schutzgruppen geschützt zu halten.

50 Eine weitere vorteilhafte Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV stellt das Fest-
 Flüssig-Phasentransfer-Verfahren unter Verwendung von festem, pulverförmigem Kaliumhydroxid, dem oben
 genannten Kryptanden, sowie den Verbindungen der Formeln II und III in einem aprotischen Lösungsmittel
 dar.

55 Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ oder R⁷ Halogen oder eine Azidogruppe bedeutet, werden
 vorzugsweise hergestellt, indem man von Verbindungen der Formel I ausgeht, in der R⁶ oder R⁷ eine
 Hydroxygruppe vorstellt. Die Hydroxygruppe in 5'-Stellung wird zunächst selektiv geschützt. Auch hierzu
 stehen dem Fachmann bekannte Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise hat sich in der Nucleotidchemie
 die 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylgruppe bewährt. Diese kann nach erfolgter Umsetzung wieder leicht durch
 milde Säurehydrolyse abgespalten werden während die ebenfalls säurelabile glycosidischen Bindung unter
 diesen Bedingungen nicht hydrolysiert wird. Die Umsetzung des zu schützenden Nucleosids mit dem
 Sauerstoffschutzgruppenreagenz für die 5'-Hydroxygruppe wird in einem geeigneten organischen Lösungs-
 mittel, zweckmäßigerweise getrocknetem Pyridin, mit einem leichten Überschuß des Sauerstoff-

schutzgruppenreagenzes sowie gegebenenfalls einer geeigneten Hilfsbase, beispielsweise N-Ethylidiisopropylamin, durchgeführt. Die so geschützte Verbindung der Formel I wird mit einem Halogenid, zweckmäßigerverweise einem Alkalihalogenid oder einem organischen Halogenid, bzw. mit einem Azid, zweckmäßigerverweise mit einem Alkaliazid, in allgemein bekannter Weise umgesetzt. Die OH-Gruppe am C-3'-Atom wird dabei nucleophil durch das Halogenid bzw. Azid substituiert.

Verbindungen der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe bedeutet, können auch nach vorherigem Schutz der 5'-Hydroxygruppe in vorstehender Weise, nach bekannten Methoden desoxygeniert werden, wobei Verbindungen der Formel I entstehen, in denen R⁶ und R⁷ Wasserstoff bedeutet. Hierzu wird die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe vorstellt und bei der die

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

Verbindungen der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe bedeutet, können auch nach vorherigem Schutz der 5'-Hydroxygruppe in vorstehender Weise, nach bekannten Methoden desoxygeniert werden, wobei Verbindungen der Formel I entstehen, in denen R⁶ und R⁷ Wasserstoff bedeutet. Hierzu wird die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe vorstellt und bei der die 5'-Hydroxygruppe in vorstehender Weise geschützt worden ist und auch sonstige funktionelle Reste Schutzgruppen trage, zunächst in ein 3'-O-Thiocarbonylderivat überführt, welches anschließend mit Tributylzinnhydrid radikalisch reduziert wird. Solche Methoden zur Desoxygenierung von 2'-Desoxynucleosiden zu 2',3'-Didesoxynucleosiden sind dem Fachmann bekannt. Als besonders günstig hat sich die Methode der Barton-Desoxygenierung erwiesen (J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1975) 1574).

Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ oder R⁷ eine Aminogruppe bedeutet, werden zweckmäßigerweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formel I, in der dieser Rest R⁶ oder R⁷ eine Azidogruppe darstellt, reduziert. Diese Reduktion der Azidogruppe zur Aminogruppe kann nach verschiedenen, allgemein bekannten Methoden erfolgen. Besonders vorteilhaft hat sich die Reduktion mit Wasserstoff an einem Palladium-Kohlekatalysator erwiesen.

Die Phosphatgruppen werden in Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise eingeführt. Die Monophosphate erhält man beispielsweise, indem man Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, mit Phosphoroxychlorid in Trimethylphosphat phosphoryliert. Die auf diesem Wege erhaltenen Triethylammoniumsalze können in bekannter Weise in andere Salze durch Umsalzen überführt werden. Die Di- bzw. Triphosphate werden nach bekannten Methoden, vorzugsweise aus den Monophosphaten durch Umsetzung mit o-Phosphaten bzw. Pyrophosphaten erhalten.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannte Verbindungen oder können in Analogie zu bekannten Verbindungen hergestellt werden. Derartige Herstellungsverfahren sind beispielsweise beschrieben in Chemische Berichte 110 (1977) 1462, J. Chem. Soc. 1960, 131 bzw. Tetrahedron Letters 21 (1980) 3135.

Auch die Verbindungen der Formel III sind zum Teil bekannte Verbindungen. Bisher nicht beschriebene Verbindungen können in völliger Analogie zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden. Die Herstellung einer solchen Verbindung ist beispielsweise beschrieben in Chem. Ber. 93 (1960) 2777 bzw. Synthesis 1984, 961.

Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere wird durch Inhibierung des Enzyms reverse Transkriptase die Vermehrung von Retroviren verhindert, d. h. die erfindungsgemäßen Substanzen haben insbesondere cytostatische sowie antivirale Eigenschaften.

Die Bausteine der Nucleinsäuren enthalten als glycosidische Komponente entweder den β-D-Ribofuranosylrest oder dessen 2'-Desoxy-Derivat. Neb

bindungen verwendet.

Nucleinsäuren, die als Baustein eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten, können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (beispielsweise Nucleic Acids Research Vol. 14, Nr. 5, 1986, S. 2319 ff). Sie entstehen aber auch beispielsweise bei der DNA-Sequenzierung. Werden als Bausteine

5 Verbindungen der Formel I verwendet, in welcher R⁶ eine Hydroxygrupp bedeutet, so kann eine Nucleinsäure mehrere solcher Bausteine aufweisen; wird als Baustein eine Verbindung der Formel I verwendet, in der R⁶ Wasserstoff bedeutet, so kann ein solcher Baustein nur einmal, nämlich am Kettenende eingebaut sein. Die erfindungsgemäßen Nucleinsäuren sind aus 2 bis 1000, vorzugsweise 8 bis 50 Nucleotidbausteinen aufgebaut. Besonders bevorzugt sind Nucleinsäuren mit 15 - 30 Nucleotidbausteinen.

10 diese Nucleinsäuren können ebenfalls als antivirale Mittel eingesetzt werden. Als sogenannte anti-sense-Nucleinsäure hybridisiert diese Nucleinsäure mit der ssDNA/RNA des Virus und erschwert die Transskription zur Virus-DNA. Solche Nucleinsäuren können insbesondere als Mittel gegen AIDS verwendet werden, da sie nicht oder nur schwer durch zelleigene Restriktionsenzyme abgebaut werden.

15 Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I, ihre pharmakologisch verträglichen Salze oder sie enthaltende Nucleinsäuren in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

20 Die erfindungsgemäßen Substanzen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze, wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

25 Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylen diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kielselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 1 - 100 mg, vorzugsweise 2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2 - 5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1 - 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5 - 1000 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1 - 3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 20 - 2000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion ein-bis achtmal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion 35 gegeben werden, wobei Mengen von 50 - 4000 mg/Tag normalerweise ausreichen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiel näher erläutert.

Beispiel 1.

40 2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on

a) 2-[(4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl)amino]-7-desaza-2'-desoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on

45 1.0 g (3.8 mmol) 7-Desaza-2'-desoxyguanosin wird zweimal mit trockenem Pyridin abgedampft und in 20 ml Pyridin suspendiert. Man fügt 4.0 g (11.8 mmol) 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid und 2.5 ml (14.6 mmol) Hünig-Base (N-Ethyl-diisopropylamin) hinzu und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur.

50 Die Reaktionsmischung wird anschließend in 150 ml 5 %ige, wässrige NaHCO₃-Lösung gegeben und zweimal mit je 150 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und an Kieselgel 60 H (Säule 10 × 4 cm, CH₂Cl₂/Aceton (9:1)) chromatographiert. Nach Einengen der Hauptzone wird der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ gelöst und in eine Mischung aus n-Hexan/Ether (1:1) eingetropft. Nach Filtration erhält man 2.04 g (61 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung. - DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton (8:2)): R_F = 0.7. - UV (MeOH): λ_{max} = 272, 283 nm (Sch.) (ε = 18800, 16400). -

55 ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.75 (m, 2'-H_b), 1.86 (m, 2'-H_a), 3.09 (m, 5'-H), 3.79 (m, 4'-H), 4.10 (m, 3'-H), 5.19 (d, 3'-OH, J = 4.3 Hz), 5.61 (pt, 1'-H, J = 6.5 Hz), 6.16 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.62 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.35 (s, NH).

$C_{53}H_{50}N_4O_8$ (871.0)
 Ber. C 73.09 H 5.79 N 6.43
 Gef. C 73.02 H 5.98 N 6.34

5

b) 2-[(4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl)amino]-7-desaza-2'-desoxy-3'-O-phenoxythiocarbonyl-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

10 Eine Suspension aus 1.0 g (1.1 mmol) der Verbindung aus 1a) in 15 ml trockenem Acetonitril wird mit 300 mg (2.5 mmol) p-Dimethylaminopyridin und 300 μ l (2.2 mmol) Phenoxythiocarbonylchlorid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 10 \times 4 cm, CH_2Cl_2 /Aceton (8:2)) chromatographiert. Der durch Eindampfen der Hauptzone erhaltene Rückstand wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und durch Eintropfen in eine Mischung aus n-
 15 Hexan/Ether (1:1) ausgefällt, man erhält 0.99 g (89 %) farblose, amorphe Substanz.-DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Aceton (8:2)): R_F = 0.8-UV (MeOH): λ_{max} = 269, 282 nm (Sch.) (ϵ = 19300, 16000).-

1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ = 2.06 (m, 2'-H_b), 2.34 (m, 2'-H_a), 3.26 (m, 5'-H), 4.25 (m, 4'-H), 5.61 (m, 3'-H und 1'-H), 6.23 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.67 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.41 (s, NH).

20

$C_{60}H_{54}N_4O_9S$ (1007.2)
 Ber. C 71.77 H 5.40 N 5.56 S 3.18
 Gef. C 71.26 H 5.43 N 5.52 S 3.11

25

c) 2-[(4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl)amino]-7-desaza-2'-3'-didesoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

500 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus 1b) in 20 ml frisch destilliertem Toluol werden mit 30 mg (0.2 mmol) 2,2'-Azo-bis-(2-methylpropionsäurenitril) und 300 μ l (1.1 mmol) Tributylzinnhydrid versetzt und 3 Stunden unter Argon bei 80° C gerührt (DC-Kontrolle, $CHCl_3$ /Methanol (97:3). Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionsmischung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 30 \times 4 cm, $CHCl_3$ /Methanol (99:1)) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptzone und Aufnehmen in wenig CH_2Cl_2 werden 320 mg (75 %) der gewünschten amorphen, farblosen Verbindung durch Eintropfen in n-
 35 Hexan/Ether gefällt.-DE (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol (95:5)): R_F = 0.5
 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ = 1.60, 1.80 (2 m, 2'-H und 3'-H), 3.07 (m, 5'-H), 4.06 (m, 4'-H), 5.43 (m, 1'-H), 6.11 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.65 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.34 (s, NH).

40

d) 2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

300 mg (0.35 mmol) der Verbindung aus 1c) werden in 10 ml 80 %iger Essigsäure gelöst und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Ölumpenvakuum abgezogen und der Rückstand mehrmals mit Wasser abgedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 H (Säule 10 \times 4 cm, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1)) chromatographiert. Die durch Eindampfen der Hauptfraktion erhaltene, -schaumige Substanz wird aus wenig Methanol kristallisiert, man erhält 50 mg (57 %) farblose Nadeln vom Schmp. 228° C (Zers.).-DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1)): R_F = 0.3.
 UV (MeOH): λ_{max} = 261, 281 nm (Sch.) (ϵ = 13300, 7800).-
 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ = 1.96 (m, 3'-H), 2.08, 2.27 (2 m, 2'-H_a und 2'-H_b), 3.48 (m, 5'-H), 3.97 (m, 4'-H),
 50 4.86 (t, 5'-OH, J = 5.4 Hz), 6.12 (pt, 1'-H, J = 5.5 Hz), 6.24 (m, NH₂ und 6-H), 6.92 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 10.34 (s, NH).

55

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (250.3)
 Ber. C 52.79 H 5.64 N 22.39
 Gef. C 52.98 H 5.80 N 22.55
 In analoger Weise erhält man über die entsprechenden 2'-Desoxynucleoside und anschließende Deoxigenierung, wie unter c) beschrieben:

A) 3,7-Didesaza-2',3'-dideoxy-9-β-ribofuranosyl-purinUV (0.1 n-HCl): $\lambda_{\max} = 224, 274$ nm

C₁₂H₁₄N₂O₂ (218.2)

Ber. C 66.0 H 6.4 N 23.8

5 Gef. C 66.1 H 6.4 N 12.6

B) 3,7-Didesaza-2',3'-dideoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-onUV (Methanol): $\lambda_{\max} = 264$ nm ($\epsilon = 11600$),
282 nm ($\epsilon = 8000$) 295 nm ($\epsilon = 5200$)

10 C₁₂H₁₄N₂O₃ (234.2)
Ber. C 61.5 H 6.0 N 11.95
Gef. C 61.3 H 6.1 N 11.8

15 C) 2-Chlor-6-methoxy-3,7-didesaza-2',3'-dideoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purinUV (Methanol) $\lambda_{\max} = 271, 280$ nm

20 C₁₃H₁₅N₂O₃Cl (282.6)
Ber. C 55.2 H 5.3 N 9.9
Gef. C 55.1 H 5.3 N 9.9

25 D) 6-Amino-3,7-didesaza-2',3'-dideoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin C₁₂H₁₅N₃O₂ (233.2)
Ber. C 63.65 H 6.16 N 17.13
Gef. C 63.62 H 6.11 N 17.01

30 UV (Methanol) λ_{\max} 271 nm ($\epsilon = 12800$)

35 E) 3,7-Didesaza-2',3'-dideoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-2,6-dion C₁₂H₁₄N₂O₄ (250.2)
Ber. C 57.55 H 5.6 N 11.2
Gef. C 57.50 H 5.7 N 11.2

40 Beispiel 2

45 2-{{(Dimethylamino)methylen}amino}-7-desaza-2',3'-dideoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on
a) 2-{{(Dimethylamino)methylen}amino}-7-desaza-2'-desoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on

270 mg (1.01 mmol) 7-Desaza-2'-desoxy-guanosin in 5 ml trockenem, aminfreiem Dimethylformamid werden mit 2 ml (11.7 mmol) N,N-Deimethylformamiddiethylacetal versetzt und 1 Stunde bei 50° C unter Argon gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und an Kieselgel 60 H (Säule 10 × 4 cm, CH₂Cl₂/Methanol (9:1)) chromatographiert. Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhält man aus der Hauptzone 230 mg (71 %) hellgelbe, amorphe Substanz.-
DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Methanol (9:1)): R_F = 0.3.-UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 240, 311$ nm ($\epsilon = 18300, 17400$).-
'¹H-NMR ([D₆]DMSO. δ = 2.15 (m, 2'-H_b), 2.41 (m, 2'-H_a), 3.02, 3.15 (s, 2 CH₃), 3.52 (m, 5'-H), 3.79 (m, 4'-H), 4.32 (m, 3'-H), 4.91 (t, 5'-OH, J = 5.4 Hz), 5.27 (d, 3'-OH, J = 3.5 Hz), 6.34 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.45 (pt, 1'-H, J = 7.0 Hz), 7.07 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 8.56 (s, NH=C), 11.04 (s, NH).

50 C₁₄H₁₉N₅O₄ (321.3)
Ber. C 52.33 H 5.96 N 21.79
Gef. C 52.48 H 6.14 N 21.69

b) 2-{{(Dimethylamino)methylen]amino}-7-desaza-2'-desoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

100 mg (0.31 mmol) der Verbindung aus 2a) werden in 2 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 170 mg (0.5 mmol) 4,4'-Dienmethoxytriphenylmethylchlorid und 0.2 ml (1.2 mmol) Hünig-Base versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 10 \times 2.5 cm, Solvens $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ (99:1)) chromatographiert. Der durch Eindampfen der Hauptfraktion erhaltene Rückstand wird in CH_2Cl_2 gelöst und durch Eintropfen in eine Mischung aus n-Hexan/Ether (1:1) werden 160 mg (84 %) farblose, amorphe Substanz gefällt.-

10 DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (9:1)): R_F = 0.6.-

UV (MeOH): λ_{max} = 236, 311 nm (ϵ = 38200, 18100).-

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.23 (m, 2'-H_b), 2.42 (m, 2'-H_a), 3.03 (s, CH_3), 3.14 (m, 5'-H und CH_3), 3.90 (m, 4'-H), 4.33 (m, 3'-H), 5.34 (d, 3'-OH, J = 4.3 Hz), 6.34 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.49 (pt, 1'-H, J = 6.8 Hz), 6.90 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 8.58 (s, $\text{NH}=\text{C}$), 11.07 (s, NH).

15

$\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$ (623.7)

Ber. C 67.40 H 5.98 N 11.23

Gef. C 67.31 H 6.00 N 11.17

20

c) 2-{{(Dimethylamino)methylen]amino}-7-desaza-2'-desoxy-3'-O-phenoxythiocarbonyl-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

900 mg (1.4 mmol) der Verbindung aus 2b), gelöst in 15 ml trockenem CH_2Cl_2 , werden mit 340 mg (2.8 mmol) p-Di-methylaminopyridin und 250 μl (1.8 mmol) Phenoxythiocarbonylchlorid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 20 \times 4 cm, $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (7:3), $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (6:4)) chromatographiert. Der durch Eindampfen der Hauptzone erhaltene Rückstand wird in wenig CH_2Cl_2 auffenommen und durch Eintropfen in n-Hexan/Ether (1:1) werden 980 mg (90 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung gefällt.-

30 DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (95:5)): R_F = 0.5.-UV (MeOH): λ_{max} = 235, 277 (Sch.), 283, 312 nm (ϵ = 41300, 11400, 12600, 17000).-

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.73 (m, 2'-H_b), 2.97 (m, 2'-H_a), 3.01, 3.10 (s, 2 CH_3), 3.37 (m, 5'-H), 4.33 (m, 4'-H), 5.90 (m, 3'-H), 6.40 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.55 (pt, 1'-H) < 6.98 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 8.58 (s, $\text{CH}=\text{N}$), 11.30 (s, NH).

35

$\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ (759.9)

Ber. C 66.39 H 5.44 N 9.22 S 4.22

Gef. C 66.49 H 5.55 N 9.25 S 4.29

40

d) 2-{{(Dimethylamino)methylen]amino}-7-desaza-2',3'-didesoxy-5'-O-(4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

500 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus 2c), gelöst in 20 ml frisch destilliertem Toluol, werden mit 25 mg (0.15 mmol) 2,2'-Azobis-(2-methylpropionsäurenitril) und 500 μl (1.9 mmol) Tributylzinnhydrid versetzt und bei 80° C unter Argon 16 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Ölumpenvakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 20 \times 4 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ (9:1), $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (7:3), $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ (6:4)) chromatographiert. Der durch Einengen der Hauptfraktion erhaltene Rückstand wird in wenig Dichlormethan gelöst und durch Eintropfen in n-Hexan/Ether gefällt, man erhält 320 mg (80 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung.

DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (95:5)): R_F = 0.3.-

UV (MeOH): λ_{max} = 236, 277 (Sch.), 284, 312 nm (ϵ = 37200, 12000, 13500, 18000).-

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.02 (m, 3'-H), 2.20, 2.33 (m, 2'-H_a und 2'-H_b), 3.02, 3.13 (s, 2 CH_3), 3.08 (m, 5'-H), 4.17 (m, 4'-H), 6.31 (d, 6-H, J = 3.5 Hz), 6.38 (m, 1'-H), 6.92 (d, 5-H, J = 3.5 Hz), 8.61 (s, $\text{CH}=\text{N}$), 11.03 (s, NH).

55

$C_{35}H_{37}N_5O_7$ (607.7)
 Ber. C 69.18 H 6.14 N 11.52
 Gef. C 69.23 H 6.24 N 11.61

5

e) 2-[(Dimethylamino)methylen]amino}-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

130 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus 2d) werden in 5 ml 80 %iger Essigsäure gelöst und 15
 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend dampft man die Essigsäure im Ölumpenvakuum ab
 und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel 60 H (Säule 20 x 2 cm, CH_2Cl_2 /Methanol (95:5)). Der
 durch Einengen der Hauptfraktion erhaltene Rückstand wird durch wiederholtes Abdampfen mit Aceton
 aufgeschäumt, man erhält 43 mg (67 %) der gewünschten farblosen, amorphen Verbindung.-
 DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol (9:1): R_F = 0.5.-
 15 UV (MeOH): λ_{max} = 239, 282 (Sch.), 311 nm (ϵ = 17400, 10500, 16900).-
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.06, 2.32 (m, 2'-H und 3'-H), 3.01, 3.14 (s, 2 CH₃), 3.51 (m, 5'-H), 4.00 (m, 4'-H),
 4.87 (t, 5'-OH), 6.33 (m, 1'-H und 6-H, J = 3.3 Hz), 7.05 (d, 5-H, J = 3.3 Hz), 8.59 (s, CH = N), 11.02 (s, NH).
 20 $C_{14}H_{19}N_5O_3$ (305.3)
 Ber. C 55.07 H 6.27 N 22.94
 Gef. C 55.23 H 6.41 N 22.75

25 **Beispiel 3**

2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

a) 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2',desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin
 30 543 mg (10 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid und 68 mg (0.2 mmol) Tetrabutylammoniumhydro-
 gensulfat in 30 ml absolutem Dichlormethan werden 15 Minuten unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur
 gerührt. Anschließend wird mit 330 mg (2 mmol) 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-purin (2-Amino-4-methoxy-
 35 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin) versetzt und weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 884 mg (2,2 mmol)
 2-Desoxy-3,5-di-O-p-toluoyl- β -D-erythro-pentofuranosylchlorid lässt man noch weitere 3 Minuten röhren. Man
 saugt unlösliche Bestandteile ab, wäscht mit wenig Dichlormethan und engt das Filtrat auf etwa 10 ml ein.
 Nach Versetzen mit 3 ml 1M-Natriummethoxid in Methanol lässt man 3 Stunden bei Raumtemperatur röhren.
 Nach Neutralisation mit Essigsäure wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in heißem Wasser
 40 aufgenommen, filtriert und das Filtrat an einer Dowex-(1 x 2 OH-Form, 30 x 2 cm)-Ionen austauschersäule
 chromatographiert (Wasser/Methanol 9:1). Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus
 Wasser erhält man aus den Hauptzonen 260 mg (63 %) farblose Kristalle.
 Schmp. 152 - 154° C.
 DC (Kieselgel, CH_2Cl_2 /MeOH 9:1) R_F = 0.7
 UV (methanol) λ_{max} = 225, 259, 285 (ϵ = 24900, 3600, 7600). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 6.27 (1H, d, J =
 45 3.7 Hz), 6.42 (1H, dd, J₁, 2'a = 8.4 Hz, J₁, 2'b = 5.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 3.7 Hz) ppm.
¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 52.49 (OCH₃), 82.37 (C=1'), 98.85 (C-5), 119.45 (C-6) ppm.

50 b)

55 Die nach a) erhaltene Verbindung 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin wird wie in Beispiel 1c) beschrieben, zu 2-Amino-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin desoxigeniert.

55 **Beispiel 4**

2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

a)

Die Verbindung wird nach Acetylierung von 2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on (hergestellt nach Beispiel 1d) nach der in Liebigs Ann. Chem. 1987, 15 - 19 beschriebenen Methode durch Halogenierung hergestellt.

b)

Das resultierende Rohgemisch wird zur Entfernung der Acetylgruppe 3 Stunden mit methanolischer Ammoniaklösung bei Raumtemperatur stehengelassen, bis zur Trockne eingeengt und anschließend auf Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform/Methanol chromatographiert. Nach Vereinigen der Hauptfraktionen und Eindampfen wird aus H₂O kristallisiert.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 235, 258, 316$ ($\epsilon = 27800, 4300, 5800$)

15

C₁₁H₁₃N₄O₂Cl (268.7):

Ber. C 49.1 H 4.8 N 20.8 Cl 13.0

Gef. C 49.3 H 4.85 N 20.7 Cl 13.1

20

Beispiel 5

2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

268 mg (1 mmol) 2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin werden in 25 ml 70 %igem, wässrigen Methanol gelöst, zu einer Suspension von 30 mg vorhydriertem Pd/C (10 %ig) in 25 ml 70 %igem wässrigem Methanol gegeben und bis zur beendeten H₂-Aufnahme hydriert. Man zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Methanol. Ausbeute 180 mg (77 %).

30

C₁₁H₁₄N₄O₂ (234.3)

Ber. C 56.4 H 6.0 N 23.9

Gef. C 56.3 H 6.0 N 23.7

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 234, 256, 314$ nm ($\epsilon = 30.600, 4100, 5200$)

35

Beispiel 6

2-Amino-6-mercaptop-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

536 mg (2 mmol) 2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin und 1.5 g (20 mmol) Thioharnstoff werden in 30 ml Ethanol suspendiert und während ca. 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in etwa 25 ml Methanol auf und chromatographiert an Kieselgel 60 H (Säule 20 x 3 cm, CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Durch Eindampfen der Hauptfraktion und Kristallisation aus Methanol/H₂O erhält man 230 mg (43 %) der Thioverbindung.

C₁₁H₁₄N₄O₂S (266.3)

Ber. C 49.6 H 5.3 N 21.0

Gef. C 49.4 H 5.4 N 21.1

50

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 235, 271, 345$ nm ($\epsilon = 17600, 11700, 18700$)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.9$ (m, 3'-H), 2.1 (m, 2'-H_b), 2.34 (m, 2'-H_a), 3.50 (m, 5'-H), 3.97 (m, 4'-H), 4.86 (t, 5'-OH), 6.12 (m, 1'-H), 6.24 (m, NH₂ und 8-H), 6.92 (d, 7-H), 11.1 (s, NH)

55

Beispiel 7

2,6-Diamino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

268 mg (1 mmol) 2-Amino-6-chlor-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin werden mit 40 ml wässriger, konzentrierter Ammoniaklösung versetzt und 60 Stunden bei 65° C im Wasserbad gut verschlossen erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird an einer Kieselgel-Säule chromatographiert, zuerst mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) (Ausgangsmaterial), dann mit $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$ (4:1). Nach Kristallisation aus Wasser erhält man 120 mg (48 %) der Diaminoverbindung..

C₁₁H₁₅N₅O₂ (249.3)
 Ber. C 53.0 H 6.0 N 28.1
 Gef. C 53.15 H 5.9 N 28.2

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 264, 284 \text{ nm} (\epsilon = 9800, 8000)$
 1-H-NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.9$ (m, 3'-H), 2.1, 2.4 (2 m, 2'-H_{a, b}), 3.4 (m, 5'-H), 3.8 (m, 4'-H), 4.8 (t, 5'-OH), 5.6 (s, NH₂), 6.2 (dd, 1'-H), 6.3 (d, 7-H), 6.7 (s, NH₂), 6.9 (d, 8-H)

Beispiel 82-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purina) 2-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

500 mg (2.56 mmol) 4-Methoxy-2-methylthio-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin und 400 mg (1.75 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid, gelöst in 20 ml Dichlormethan mit 20 ml 50 %iger Natronlauge als Gegenphase werden mit dem Vibromischer kurz durchgemischt. Man versetzt mit 1.2 g (3.1 mmol) 2-Desoxy-3,5-di-O-(p-toluoyl)- β -D-erythro-pentofuranosylchlorid in wenig Dichlormethan und setzt das Vibromischen 30 Minuten fort. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Dichlormethan gegengeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird eingedampft und der Rückstand in 100 ml 1 M Natriummethanolat in Methanol gelöst. Man lässt ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur röhren, dampft ein, nimmt in Wasser auf und adsorbiert an einer Dowex 1-X2-Ionenaustrauschersäule (30 × 3 cm, OH⁻-Form. Elution mit Wasser-Methanol (1:1) führt zu einer Hauptzone. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird aus Wasser umkristallisiert; Ausbeute 321 mg (40 %) farblose Nadeln mit Schmp. 118° C. - DC (Kieselgel/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ (8:2)) $R_F = 0.26$. - UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 283, 236 \text{ nm} (\epsilon = 13000, 155500)$. ¹H-NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.20$ (m, 2'H), 2.40 (m, 2'-H), 2.56 (s, CH₃S), 3.50 (m, 5'-H₂), 3.81 (m, 4'-H), 4.01 (s, CH₃O), 4.35 (m, 3'-H), 4.90 (t, 5'-OH, J = 5 Hz), 5.29 (d, 3'-OH, J = 4 Hz), 6.48 (d, 5-H, J = 4 Hz), 6.55 (t, 1'-H, J = 5 Hz), 7.47 (d, 6-H, J = 4 Hz).

C₁₃H₁₇N₃O₄S (311.4)
 Ber. C 50.15 H 5.50 N 13.50 S 10.30
 Gef. C 50.28 H 5.47 N 13.56 S 10.31

b) 2-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

Wird durch Deoxygenierung der nach a) erhaltenen 2'-Desoxy-Verbindung wie unter Beispiel 1c) beschrieben hergestellt.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 283, 236 \text{ nm} (\epsilon = 1300, 15500)$

C₁₃H₁₇N₃O₃S (295.4)
 Ber. C 52.8 H 5.75 N 14.2
 Gef. C 52.6 H 5.70 N 14.2

Beispiel 9

6-Methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purina) 6-Methoxy-7-desaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin5 Die Synthese der Verbindung erfolgt wie in Liebigs Ann. Chem. 1985, 1360 - 1366 beschrieben.

b)

10 Das Didesoxy-Derivat kann durch Deoxygenierung der Verbindung aus 9a) wie in Beispiel 1c) beschrieben erhalten werden.

Ein alternativer Weg besteht in der Engtschwefelung von 2-Methylthio-6-methoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin aus Beispiel 8 ebenfalls nach Liebigs Ann. Chem. 1985, 1360 - 1366.15 DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f = 0.8UV(MeOH): λ_{max} = 261 nm ($\log(\epsilon)$ = 3.86).1H-NMR (DMSO-d_6): δ = 2.04 (m, 3'-H); 2.24 (m, 2'-H_b); 2.40 (m, 2'-H_a); 3.55 (m, 5'-H); 4.04 (s, OCH_3); 4.07 (m, 4'-H); 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 5'-OH); 6.47 (dd, J = 4.4 und 6.8 Hz, 1'-H); 6.55 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 6-H); 8.42 (s, 2-H).20 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (249.3)

Ber. C 57.8 H 6.0 N 16.8

Gef. C 57.8 H 6.05 N 16.65

Eine weitere Möglichkeit der Herstellung dieser Verbindung ist in Beispiel 24 i) beschrieben.

25

Beispiel 107-Desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on30 Die Herstellung der Verbindung erfolgt über die 2'-Desoxy-Verbindung wie in Liebigs Ann. Chem. 1985, 312 - 320 beschrieben und anschließender Deoxygenierung wie unter Beispiel 1c).UV (Methanol): λ_{max} = 258, 280 nm (Schulter), (ϵ = 9200, 6400)DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f = 0.535 1H-NMR (DMSO-d_6): δ = 2.00 (m, 3'-H); 2.16 (m, 2'-H_b); 2.37 (m, 2'-H_a); 3.49 (dd, J = 4.9 und 11.6 Hz, 5'-H); 3.58 (dd, J = 4.2 und 11.6 Hz, 5'-H); 4.05 (m, 4'-H); 6.33 (dd, J = 4.2 und 6.9 Hz, 1'-H); 6.50 (d, J = 3.5 Hz, 5-H); 7.36 (d, J = 3.5 Hz, 6-H); 7.90 (s, 2-H). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (235.2)

Ber. C 56.1 H 5.5 N 17.8

40 Gef. C 56.0 H 5.3 N 18.0

Eine weitere Möglichkeit der Herstellung dieser Verbindung ist in Beispiel 24 j) beschrieben.

Beispiel 11

45

7-Desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl purin-2,6-dionSynthese erfolgt über die 2'-Desoxy-Verbindung wie in Liebigs Ann. Chem. 1985, 312 - 320 beschrieben und anschließender Deoxygenierung wie unter Beispiel 1c).

50

UV (Phosphatpuffer, pH = 7.0): λ_{max} = 251, 280 nm (ϵ = 10500, 7400) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (251.4)

Ber. C 52.5 H 5.2 N 16.7

55 Gef. C 52.3 H 5.1 N 16.5

Beispiel 12

2,6-Dimethoxy-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

Das Derivat wurde durch Phasentransferglycosylierung des entsprechenden Purins und anschließender Deoxygenierung wie unter Beispiel 1c) beschrieben, synthetisiert.

5 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 257, 271 \text{ nm} (\epsilon = 7300, 7400)$

10 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (279.3)
Ber. C 55.85 H 6.1 N 15.0
Gef. C 55.7 H 6.1 N 15.1

Beispiel 136-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-2-on

Die Verbindung wurde nach J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1986, 525 - 530, durch Phasentransfer-Glykosylierung von 2-Methoxy-6-amino-7-desaza-purin, anschließender Demethylierung und letztlicher Deoxygenierung analog Beispiel 1c) erhalten.

20 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 255, 305 \text{ nm} (\epsilon = 7600, 7200)$

25 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (250.2)
Ber. C 52.7 H 5.6 N 22.4
Gef. C 52.75 H 5.5 N 22.3

Beispiel 142-Amino-7-desaza-7-methyl-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

Die Verbindung wurde über das in Liebigs Ann. Chem. 1984, 708 - 721 beschriebene 2'-Desoxy-nucleosid mit nachfolgender Deoxygenierung wie in Beispiel 1c) beschrieben, synthetisiert.

30 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 224, 264, 285 \text{ nm} (\text{Schulter}) (\epsilon = 22500, 10500, 6500)$

35 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (264.3)
Ber. C 54.5 H 6.05 N 21.2
Gef. C 54.3 H 6.1 N 21.1

40

Beispiel 152-Amino-7-desaza-2'-3'-didesoxy-3'-azido-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

45 Die Verbindung wurde durch Glycosylierung von 2-Amino-7-desaza-purin-6-on mit dem nach Byatkina/Azhayev (Synthesis 1984, 961 - 963) hergestellten Azido-Zucker hergestellt.

50 UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 261, 281 \text{ nm} (\text{Schulter}) (\epsilon = 13300, 7800)$

55 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_3$ (291.3)
Ber. C 45.3 H 4.45 N 33.65
Gef. C 45.4 H 4.3 N 33.4

Beispiel 16

3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-3'-azido-9- β -D-ribofuranosyl-purin

Die Verbindung wurde durch Ribosidierung von 3,7-Didesaza-purin mit dem nach Byatkina/Azhayev (Synthesis 1984, 961 - 963) herstellten Azido-Zucker präpariert.

5 UV (Methanol): λ_{max} 224, 274 nm

C₁₂H₁₃N₅O₂ (259.2)

Ber. C 55.55 H 5.0 N 27.0

10 Gef. C 55.4 H 5.1 N 26.8

Beispiel 1715 6-Amino-8-aza-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

(4-Amino-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin)

20 a) 4-Benzoylamino-1-(2'-desoxy-9- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrifenyimethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

25 6-Amino-8-aza-7-desaza-2'-desoxy- β -D-ribofuranosyl-purin wurde hergestellt, wie in Helv. Chim. Acta 68, 563 - 570 (1985) beschrieben. Die Benzoylierung der 4-Aminogruppe und die anschließende Einführung der Dimethoxytritylschutzgruppe wurde analog zu bekannten Methoden durchgeführt.

25

b) 4-Benzoylamino-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrifenyimethyl)-3'-O-phenoxythiocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

30 200 mg (0.3 mmol) des Produkts aus Beispiel 17 a) wurden in 4 ml Acetonitril mit 82 μ l (0.6 mmol) Phenylchlorothiocarbonat bei Raumtemperatur 16 Stunden lang in Anwesenheit von 90 mg (0.75 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 95:5) wurden 150 mg (63 %) des Produkts isoliert.

35 DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95:5): R_f = 0.4.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.26 (m, 5'-H), 3.69 (s, 2 \times OCH₃), 4.45 (m, 4'-H), 5.98 (m, 3'-H), 8.45 (s, 3-H), 8.78 (s, 6-H), 11.72 (s, NH).

40 c) 4-Benzoylamino-1-(2',3'-didesoxy-9- β -D-glycero-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrifenyimethyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine

200 mg (0.25 mmol) des Produkts aus Beispiel 17 b) wurden nach Barton in 7 ml Toluol mit 150 μ l (0.55 mmol) Tri-N-butylstannan und 15 mg 2,2'-azobis(2-methylpropionitril) während einer Stunde bei 80 °C 45 unter Argon desoxigeniert. Nach Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 95:5) erhielt man 120 mg (75 %) des Produkts (farblos, amorph).

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Ethylacetat, 95:5): R_f = 3.0.

50 ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.16 (m, 3'-H), 2.49 (m, 2'-H), 2.99 (m, 5'-H), 3.65, 3.68 (2s, 2 \times OCH₃), 4.32 (m, 4'-H), 6.69 (m, 1'-H), 8.41 (s, 3-H), 8.80 (s, 6-H), 11.66 (s, NH).

d) 6-Amino-8-aza-7-desaza -2',3'-didesoxy -9- β -D-ribofuranosyl-purin

55

(4-Amino-1-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin)

5 a) 300 mg (0.47 mmol) des Produkts aus Beispiel 17 c) wurden in 40 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol bei 60 °C während 4 Stunden behandelt und zur Trockne eingedampft. Man erhält 200 mg (81 %) 4-Amino-1-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrifluoromethyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin als farblosen Schaum nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Aceton 7:3).

10 b) DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton, 8:2): R_f = 0.25.
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.16 (m, 3'-H), 2.45 (m, 2'-H), 2.99 (m, 5'-H), 3.89, 3.70 (2s, 2 × OCH₃), 4.25 (m, 4'-H), 6.52 (m, 1'-H), 7.74 (s, NH₂), 8.06 (s, 3-H), 8.24 (s, 6-H).

15 b) 110 mg (0.2 mmol) des Produkts wurden mit 10 ml 80 %iger Essigsäure bei Raumtemperatur 20 Minuten lang gerührt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1) erhielt man das gewünschte Produkt kristallin. Nachfolgende Umkristallisation aus Isopropanol/Cyclohexan ergab 40 mg (85 %) des Produkts als farblosen Feststoff.

20 UV (MeOH): λ_{max} = 260, 275 nm (ε = 9000, 10200)

C₁₀H₁₃N₅O₂ (235,25):

Ber: C 51.06 H 5.57 N 29.77

Gef: C 50.96 H 5.65 N 29.80

25 ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 133 (C-8), 100.3 (C-5), 158.1 (C-6), 156.1 (C-2), 153.6 (C-4), 84.4 (C-1'), 30.4 (C-2'), 27.4 (C-3'), 81.7 (C-4'), 64.3 (C-5')

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Methanol, 9:1): R_f = 0.4. - UV (MeOH): λ_{max} = 260, 275 nm (ε = 9000, 10200).

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.11 (m, 3'-H), 2.40 (m, 2'-H), 3.36 (m, 1'-H), 4.08 (m, 4'-H), 4.75 (m, 5'-OH), 6.45 (m, 1'-H), 7.75 (s, NH₂), 8.14 (s, 3-H), 8.18 (s, 6-H).

25

Beispiel 18a) 4,6-Dichlor-1-(2'-desoxy-3',5'-di-O-p-toluoxy- β -D-erythropento-furanosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

30 Eine Lösung von 300 mg (1.6 mmol) 4,6-Dichloro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin in trockenem Acetonitril (75 ml), die 450 mg (8.0 mmol) Kaliumhydroxid und 30 mg (0.1 mmol) Tris-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amin enthält, wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 30 Minuten lang gerührt. Unter Röhren wurden 625 mg (1.6 mmol) α -Chlor-2-desoxy-3,5-di-O-p-toluoxy-D-erythropentofuranose zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Unlösliches Material wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wurde an Kieselgel (Säule 17 × 4 cm, Elutionsmittel Dichlormethan-Ethylacetat (97:3)) chromatographiert. Man erhält 762 mg (90 %) des farblosen amorphen Produktes.

35 ¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.37 und 2.41 (2s, 2 CH₃), 2.77 (m, H-2's), 2.94 (m, H-2'), 4.57 (m, H-4',H-5'), 5.68 (m, H-3'), 6.66 (pt, H-1'), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, H-3), 8.00 (s, H-7),

40 ¹³C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 36.8 (C-2'), 64.2 (C-5'), 74.9 (C-3'), 81.7 (C-1'), 85.6 (C-4'), 102.0 (C-3), 106.1 (C-7), 123.1 (C-3a), 129.7 (C-2), 140.0 (C-6), 140.6 (C-4), 142.4 (C-7a).

45 b) 4,6-Dichlor-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

500 mg (0.93 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 a) wurden in 30 ml methanolischem Ammoniak gelöst und bei 50 °C 12 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeengt, der feste Rückstand an Kieselgel 60H (2 g) adsorbiert und auf eine Kieselgelsäule (14 × 4 cm, Elutionsmittel Chloroform/Methanol (9:1)) aufgegeben. Aus der Hauptfraktion wurde das Produkt als ein farbloses Öl isoliert, welches aus wässrigem Ethanol in farblosen Nadeln kristallisierte.

Ausbeute: 101 mg (72 %), Schmp 180 °C

55 ¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.28 (m, H-2's), 2.43 (m, H-2'a), 3.56 (m, H=5'), 3.85 (m, H-4'), 4.38 (m, H-3'), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 5'-OH), 5.34 (d, J = 4.1 Hz, 3'-OH), 6.42 (pt, H-1'), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, H-3), 7.89 (d, J = 3.4 Hz, H-2), 7.96 (s, H-7).

60 ¹³C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 40.6 (C-2'), 61.5 (C-5), 70.5 (C-3), 85.5 (C-1'), 87.6 (C-4'), 101.3 (C-3), 106.1 (C-7), 123.1 (C-3a), 129.7 (C-2), 139.7 (C-6), 140.4 (C-4), 142.0 (C-7a).

c) 4-Amino-6-chlor-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

460 mg (1.52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 b) wurden in 6 ml trockenem Hydrazin gelöst und auf 80 °C 60 Minuten lang erhitzt. Das Hydrazin wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand 5 zweimal mit je 10 ml Ethanol eingeengt. Der Rückstand wurde in 40 ml wässrigem Ethanol gelöst. Dann wurden 2 g Raney-Nickel-Katalysator zugegeben und die Mischung für zwei Stunden unter Röhren zum Sieden erhitzt. Der Katalysator wurde abfiltriert und gründlich mit heißem wässrigem Ethanol gewaschen.

Das Filtrat wurde zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Methanol gelöst, an 2 g Kieselgel 10 adsorbiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dieses Kieselgel wurde in Chloroform/Methanol (9:1) suspendiert und auf eine Kieselgelsäule (6 × 3 cm) aufgegeben. Elution mit Chloroform/Methanol (9:1) ergab einen farblosen Sirup, aus welchem durch Kristallisation aus Methanol das Produkt in kleinen, farblosen Kristallen mit dem Schmelzpunkt 232 °C erhalten werden konnte.

Ausbeute: 207 mg, 48 %

15 DC (Chloroform/Methanol (9:1)): R_f = 0.2; UV (Methanol) λ_{max} = 277 nm (ϵ = 14800), 285 nm (ϵ = 13800); 1 H-NMR (Me_2SO-d_6): δ = 2.20 (m, H-2'm), 2.40 (m, H-2'a), 3.51 (m, H-5'), 3.78 (m, H-4'), 4.32 (m, H-3'), 4.89 (t, J = 5 Hz, 5'-OH), 5.26 (d, J = 4 Hz, 3'-OH), 6.19 (pt. H-1'), 6.55 (s, NH₂), 6.64 (d, J = 3 Hz, H-3), 6.83 (s, H-7), 7.36 (d, J = 3 Hz, H-2).

16 13 C-NMR (Me_2SO-d_6): δ = 40 (C-2'), 61.8 (C-5'), 70.6 (C-3'), 84.7 (C-1'), 87.2 (C-4'), 95.1 (C-7), 101.6 (C-3), 109.6 (C-3a), 123.5 (C-2), 141.0 (C-6), 141.4 (C-7a), 152.9 (C-4).

17 $C_{12}H_{14}ClN_3O_3L$

ber. C, 50.80; H, 4.97; N, 14.81; Cl. 12.50 %

gef. C, 50.91; H, 5.05; N, 14.75; Cl. 12.53 %

25

d) 4-Amino-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

Eine Lösung von 200 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 c) in Methanol (30 ml), das 0.4 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol enthält, wurde in Gegenwart von Palladium-Tierkohle (50 mg, 10 % Pd) bei Raumtemperatur 30 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung durch Flashchromatographie (Säule 4 × 4 cm, Elutionsmittel Chloroform/Methanol/Triethylamin (7:3:2)) und Kristallisation aus Methanol ergaben 70 mg (40 %) des Produktes als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 205 °C.

20 DC (Laufmittel Chloroform/Methanol/Triethylamin (7:3:2) v/v/v): R_f = 0.4; UV (Methanol) λ_{max} = 271 nm (ϵ = 12800); 1 H-NMR (Me_2SO-d_6): δ = 2.20 (m, H-2'b), 2.42 (m, H-2'a), 3.51 (m, H-5'), 3.80 (m, H-4'), 4.32 (m, H-3'), 4.91 (m, 5'-OH), 5.32 (m, 3'-OH), 6.08 (s, NH₂), 6.23 (pt. H-1'), 6.65 (d, J = 3 Hz, H-3), 6.75 (d, J = 6 Hz, H-7), 7.35 (d, J = 3 Hz, H-2), 7.55 (d, J = 6 Hz, H-6).

25 13 C-NMR (Me_2SO-d_6): δ = 39.8 (C-2'), 62.0 (C-5'), 70.8 (C-3'), 84.5 (C-1'), 87.1 (C-4'), 96.9 (C-7), 101.5 (C-3), 110.7 (C-3a), 122.5 (C-2), 139.7 (C-6), 140.0 (C-7a), 153.7 (C-4).

30 $C_{12}H_{15}N_3O_3$:

ber. C, 57.82; H, 6.07; N, 16.86 %

gef. C, 57.97; H, 6.12; N, 16.74 %

45 Beispiel 19a) 6-Chlor-1-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-on

Eine Lösung von 400 mg (1.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 b) in 2 N wässriger Natronlauge 50 (mit geringen Mengen von 1,4-Dioxan) wurde 30 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert, filtriert und dann auf eine Amberlite-XAD-4-Säule (17 × 2 cm) aufgegeben. Anorganische Salze wurden durch Waschen mit Wasser entfernt. Das Produkt wurde mit Methanol eluiert. Kristallisation aus Wasser ergab 158 mg (42 %) farblose Kristalle. Schmelzpunkt 242 - 243 °C. DC (Chloroform/Methanol (8:2)):

55 R_f = 0.5 -UV (Methanol): λ_{max} = 270 nm (ϵ = 11100), 292 nm (ϵ = 9300); 1 H-NMR (Me_2SO-d_6): δ = 2.22 (m, H-2'b), 2.38 (m, H-2'a), 3.53 (m, H-5'), 3.80 (m, H-4'), 4.33 (m, H-3'), 4.96 (m, 5'-OH), 5.29 (m, 3'-OH), 6.22 (pt. H-1'), 6.54 (d, J = 3.3 Hz, H-3), 6.96 (s, H-7), 7.38 (d, J = 3.3 Hz, H-2), 11.81 (br. NH). 13 C-NMR (Me_2SO-d_6): 40.5 (C-2'), 61.7 (C-5'), 70.6 (C-3'), 85.0 (C-1'), 87.4 (C-4'), 94.9 (C-7), 104.1 (C-3), 114.0 (C-3a), 123.2

(C-2), 129.1 (C-6), 139.2 (C-7a), 158.7 (C-4).

$C_{12}H_{13}ClN_2O_4$:

ber. C, 50.63; H, 4.60; N, 9.84; Cl, 12.45

gef. C, 50.79; H, 4.74; N, 9.80; Cl, 12.69

5

b) 1-(2'-Desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-1H-pyrrolo [3,2-c]pyridin-4-on

Eine Lösung von 100 mg (0.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 a) in Methanol (15 ml) wurde mit

10 0.5 ml 25 %igem wässrigem Ammoniak vermischt und in Gegenwart von palladium/Tierkohle (10 % Pd, 15 mg) 3 Stunden lang bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Der feste Rückstand wurde aus Wasser kristallisiert. Man erhielt 51 mg (58 %) Produkt vom Schmelzpunkt 147 - 148 °C. DC (Laufmittel Chloroform/Methanol (8:2):

R_f = 0.3; -UV (Methanol): λ_{max} = 264 nm (ϵ = 11700), 282 nm (sh, ϵ = 8000), 295 nm (sh, ϵ = 1500); 1H -NMR (Me_2SO-d_6): δ = 2.22 (m, H-2's), 2.40 (m, H-2's), 3.52 (m, H-5'), 3.81 (m, H-4'), 4.32 (m, H-3'), 4.93 (t, J = 5.4 Hz, 5'-OH), 5.32 (d, J = 4.3 Hz, 3'-OH), 6.21 (pt, H-1'), 6.54 (d, J = 3 Hz, H-3), 6.62 (d, J = 7 Hz, H-7), 7.03 (d, J = 7 Hz, H-6), 7.34 (d, J = 3 Hz, H-2), 10.87 (br. NH).

^{13}C -NMR (Me_2SO-d_6): δ = 40 (C-2', überlagert von Lösungsmittel-Signalen), 61.8 (C-5'), 70.7 (C-3'), 84.8 (C-1'), 87.4 (C-4'), 93.8 (C-7), 104.6 (C-3), 115.9 (C-3a), 122.0 (C-2), 127.8 (C-6), 139.0 (C-7a), 159.6 (C-4).

20 $C_{13}H_{14}N_2O_4$:

ber. C, 59.08; H, 6.10; N, 10.60 %

gef. C, 59.09; H, 6.07; N, 10.65 %

25 Beispiel 20:

a) 1-(2'-Desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-4,6dichlor-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

500 mg (1.65 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 b) wurden mit 10 ml Pyridin zur Trockne eingeengt. Das Material wurde in 10 ml trockenem Pyridin gelöst; man gab 0.7 ml (4.1 mmol) Hünig's Base sowie 690 mg (2.0 mmol) 4,4'-Dimethoxytritylchlorid zu. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 75 ml 5 %iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert (2 \times 75 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (30 \times 3 cm, Elutionsmittel Dichlormethan und Dichlormethan/Aceton (99:1)) aufgegeben. Das Produkt wurde aus der Hauptfraktion als gelbliche amorphe Masse gewonnen. Das Produkt wurde in Ether gelöst und mit n-Hexan gefällt.

Ausbeute: 740 mg (74 %).

40 1H -NMR (Me_2SO-d_6): δ = 2.39 (m, H-2'b), 2.64 (m, H-2'a), 3.09 (m, H-5'), 3.72 (s, 2 OCH_3), 3.96 (m, H-4'), 4.42 (m, H-3'), 5.41 (d, J = 4.8 Hz, 3'-OH), 6.47 (pt, H-1'), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, H-3), 6.76 - 7.27 (aromat. H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, H-2), 7.89 (s, H-7),

45 ^{13}C -NMR (Me_2SO-d_6): δ = 40 (C-2' überlagert von Lösungsmittel Signalen), 55.1 (2 OCH_3), 63.6 (C-5'), 70.05 (C-3'), 85.0, 85.5, 85.5 (C-1', C-4', OCDMT), 101.3 (C-3), 106.2 (C-7), 123.2 (C-3a), 129.1 (C-2), 139.8 (C-6), 140.5 (C-4), 142.3 (C-7a).

$C_{33}H_{30}Cl_2N_2O_5$:

ber. C, 65.46; H, 4.99; Cl, 11.71; N, 4.63 %

gef. C, 65.47; H, 5.09; Cl, 11.78; N, 4.56 %

50

b) 1-(2'-Desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-4,6-dichlor-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-3'-O-phenoxythiocarbonyl-1H-pyrrolo [3,2-c]pyridin

300 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20 a) wurden in trockenem Acetonitril (11 ml) gelöst. 55 350 mg (2.8 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 150 μ l (1.1 mmol) Phenylchlorthiocarbonat wurden zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel Dichlormethan). Aus der Hauptfraktion wurde das farblose Produkt isoliert (310 mg. 84

%).

¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.92 (m, H-2'a,b), 3.35 (m, H-5'), 3.72 (s, 2 OCH₃), 4.43 (m, H-4'), 5.89 (m, H-3'), 6.61 (pt. H-1'), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, H-3), 6.81-7.52 (aromat. H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, H-2), 8.01 (s, H-7).

5 ¹³C-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 37.0 (C-2'), 55.1 (2 OCH₃), 63.8 (C-5'), 83.0, 84.2, 85.6, 86.0 (C-1', C-3', C-4', OCDMT), 101.8 (C-3), 106.3 (C-7), 123.1 (C-3a), 128.9 (C-2), 140.1 (C-6), 140.6 (C-4), 142.4 (C-7a), 193.8 (C = S).

C₄₀H₃₄Cl₂N₂O₆S:

ber.C 64.78; H 4.62; Cl 9.55; N 3.77; S 4.32 %

10 gef.C 64.66; H 4.59; Cl 9.65; N 3.70; S 4.40 %

c) 4,6-Dichlor-1-(2',3'-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin

15 170 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20 b) und 15 mg (0.1 mmol) (2,2'-azobis(2-methyl)-propionitril wurde in 10 ml trockenem Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. Unter Rühren wurden 140 µl (0.51 mmol) Tri-n-butylstannan zugegeben und 3 Stunden lang bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan) chromatographiert. Aus der Hauptfraktion wurden 115 mg (85 %) des Produkts isoliert.

20 ¹H-NMR (Me₂SO-d₆): δ = 2.05 (H-3'), 2.50 (H-2', überlagert von Signalen des Lösungsmittels), 2.90 - 3.15 (m, H-5'), 4.25 (m, H-4'), 6.38 (m, H-1'), 6.63 (d, J = 3.4 Hz, H-3), 6.69 - 7.30 (aromat. H), 7.79 (d, J = 3.4 Hz, H-2), 7.89 (s, H-7).

25

d) 2,6-Dichlor-3,7-didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin

30 Die Dimethoxytritylschutzgruppe der Verbindung aus Beispiel 20 c) wurde analog zu Beispiel 24 f) entfernt.

e) 6-Amino-3,7-didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin

35 Die Verbindung aus Beispiel 20 d) wurde mit Hydrazin behandelt und anschließend mit Raney-Nickel reduziert wie in Beispiel 18 c) beschrieben. Man erhielt so die in Beispiel 1 D) beschriebene Verbindung.

f) 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin

40 Die Verbindung aus Beispiel 20 d) wurde mit Pd/Tierkohle/Wasserstoff analog zu Beispiel 24 g) hydriert. Man erhielt die schon in Beispiel 1 A) beschriebene Verbindung.

45 g) 3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9-β-D-ribofuranosyl-purin-6-on

50 Die Verbindung aus Beispiel 20 d) wurde mit Natronlauge behandelt wie in Beispiel 19 a) beschrieben und anschließend hydriert wie unter Beispiel 19 b) beschrieben. Man erhielt so die schon in Beispiel 1 E) beschriebene Verbindung.

Beispiel 21:

55 2-Amino-(2',3'-didesoxy-β-D-glycero-pentofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

Deise Verbindung wurde analog zu dem in Beispiel 17 beschriebenen Weg über 2-Amino-(2'-desoxy-9-β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on und Barton-Deoxygenierung von 2-Amino-(2'-desoxy-3'-O-methoxythiocarbonyl-5'-toluoyl-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on hergestellt.

$C_{10}H_3N_5O_{1.3}$ (251.25)

ber.: C 47.81 H 5.22 N 27.88 %

gef.: C 48.01 H 5.30 N 27.83 %

5 ^{13}C -NMR (DMSO-d₆): δ = 135.1 (C-3), 99.7 (C-3a), 157.9 (C-4), 155.3 (C-6), 154.5 (C-7a), 83.8 (C-1'), 30.3 (C-2'), 27.3 (C-3'), 81.6 (C-4'), 64.3' (C-5').
 1H -NMR: δ = 6.19 (dd, 1'-H, J = 6.9, 3.5 Hz), 2.06 (m, 3'-H)
Schmp.: 221°C.

10

Beispiel 22:

3,7-Didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin (2'-Desoxy-3,7-didesaza-nebularin)

15 Die Verbindung aus Beispiel 18 b) wurde an Palladium/Tierkohle (10 % Pd) in ammoniakalischem Methanol hydriert. Das Produkt wurde nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats im Vakuum von anorganischen Salzen durch Chromatographie an Amberlite XAD (Methanol/Wasser) sowie Kristallisation aus Wasser gereinigt. Schmp.: 175 - 176 °C

20 ^{13}C -NMR ([D₆]DMSO: δ = 126.9 (C-2), 101.7 (C-3), 125.5 (C-3a), 143.3 (C-4), 140.6 (C-6), 105.9 (C-7), 139.2 (C-7a), 84.6 (C-1'), 70.8 (C-3'), 87.8 (C-4'), 61.9 (C-5').
UV (0.1 N wässr. HCl): λ_{max} = 224,274 nm
 $C_{12}H_{14}N_2O_3$:
ber.: C 61.53 H 6.02 N 11.96 %
25 gef.: C 61.55 H 6.12 N 12.02 %
 1H -NMR (DMSO-d₆): δ = 2.23 (m, 2'-H_b), 2.29 (m, 2'-H_a), 3.55 (m, 5'-H₂), 3.85 (m, 4'-H₀), 4.38 (m, 3'-H), 4.99 (5'-OH), 5.37 (3'-OH), 6.42 (pt, 1'-H), 6.66 (d, J = 3 Hz, 3-H), 7.62 (d, J = 6 Hz, 7-H), 7.71 (d, J = 3 Hz, 2-H), 8.21 (d, J = 6 Hz, 6-H), 8.23 (s, 4-H).

30

Beispiel 23:

a) 2-Chlor-6-methoxy-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin

35 Die Verbindung aus Beispiel 18 b) wurde 40 Stunden in 1 N methanolischer Natriummethanolatlösung erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde an Amberlite XAD durch hydrophobe Chromatographie gereinigt (Methanol/Wasser).

40 UV (Methanol): λ_{max} = 271, 280 nm
 $C_{13}H_{15}ClN_2O_4$
ber. C 52.27 H 5.06 Cl 11.87 N 9.38 %
gef. C 52.24 H 5.14 Cl 12.05 N 9.46 %

45 b) 2-Chlor-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on

30stündiges Erhitzen der Verbindung aus Beispiel 18 b) in 2N wässriger Natronlauge/1,4-Dioxan ergab 2-Chlor-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on:

50 UV (Methanol): λ_{max} = 262 nm
 $C_{13}H_{16}N_2O_4$:
ber.: C 59.08 H 6.10 N 10.60 %
gef.: C 59.09 H 6.07 N 10.65 %
 1H -NMR ([D₆]DMSO: δ = 2.22 (m, 2'-H_b), 2.38 (m, 2'-H_a), 3.53 (m, 5'-H₂), 3.80 (m, 4'-H), 4.33 (m, 3'-H), 4.96 (5'-OH), 5.29 (3'-OH), 6.22 (pt, 1'-H), 6.54 (d, J = 3 Hz, 3-H), 6.96 (s, 7-H), 7.38 (d, J = 3 Hz, 2-H), 11.81 (NH).

Beispiel 24:**a) 4-Chlor-7-(2'-desoxy-3,5-di-C-(p-toluoyl)- β -D-erythropentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin**

5 1 g (17.8 mmol) pulverförmiges Kaliumhydroxid wurde bei Raumtemperatur in 60 ml trockenes Acetonitril gegeben. Unter Rühren wurden 100 μ l (0.31 mmol) Tris-[2-(2-methoxy-ethoxy)ethyl]amin zugegeben. Nach 5 Minuten wurden 1.23 g (8.01 mmol) 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin in der Reaktionsmischung gelöst und für weitere 5 Minuten gerührt. Dann wurde α -Chlor-2-desoxy-3,5-di-O-p-toluoyl- β -D-erythro-pento-furanose zugegeben. Nach 15minütigem Rühren wurde unlösliches Material durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (5 \times 7 cm, Chloroform) chromatographiert. Einengen des Eluats im Vakuum ergab 3.26 g (81 %) Produkt, das aus Ethanol in farblosen Nadeln kristallisierte (Schmelzpunkt 120 °C).

15 Weitere Varianten des Herstellungsverfahrens:

(I) Fest-flüssig-glykosilierung in Abwesenheit eines Katalysators: Die Reaktion wurde ausgeführt wie oben beschrieben, jedoch ohne Katalysator. Nach Aufarbeiten erhielt man 2.82 g (70 %) des Produktes.

(II) Durch flüssig-flüssig-Phasentransfer-Glykosilierung: 500 mg (3.26 mmol) 4-Chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst. 9 ml 50 %iger wässriger Natronlauge wurde zugegeben. Nach Zugabe von 10 mg ((0.03 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat wurde die Lösung mit einem Vibromischer eine Minute gerührt. Anschließend wurden 1.4 g (3.61 mmol) der oben beschriebenen Halogenose zugegeben und weitere drei Minuten gemischt. Danach wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Filtrat wurde zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Säule 5 \times 5 cm, Chloroform) chromatographiert. Isolierung des Materials der Hauptfraktion und Kristallisation aus Ethanol ergab 1.04 g (63 %) Produkt. Schmelzpunkt: 118 °C.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2): R_f = 0.7.

UV (MeOH): λ_{max} = 240 nm ($\log(\epsilon)$ = 4.48).

30 1 H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.37, 2.40 (s, 2 CH₃); 2.77 (m, 2'-H_b); 3.18 (m, 2'-H_a); 4.60 (m, 4'-H und 5'-H); 5.77 (m, 3'-H); 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 6.78 (m, 1'-H); 7.34, 7.91 (m, 8 aromat. H und 6-H); 8.65 (s, 2-H).

b) 4-Chlor-7-(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

35 2.4 g (4.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 a) wurden in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeengt, der Rückstand an Kieselgel 60H (10 g) adsorbiert und auf eine Kieselgelsäule (4 \times 10 cm, Chloroform/Methanol, 95:5) aufgegeben. Aus der Hauptfraktion wurde das Produkt als eine farblose feste 40 Substanz isoliert, die aus Ethylacetat in farblosen Nadeln kristallisierte. Ausbeute: 1.07 g (84 %). Schmelzpunkt 162 °C. DC (Chloroform/Methanol, 9:1): R_f = 0.6.

UV (MeOH): λ_{max} = 273 nm ($\log \epsilon$ = 3.69). 1 H-NMR (DMSO-d₆): w = 2.28 (m, 2'-H_b); 2.58 (m, 2'-H_a); 3.57 (m, 5'-H); 3.87 (m, 4'-H); 4.40 (m, 3'-H); 5.00 (t, J = 5.4 Hz, 5'-OH); 5.35 (d, J = 4.2 Hz, 3'-OH); 6.66 (m, 1'-H); 6.72 (d, J = 3.8 Hz, 5-H); 7.99 (d, J = 32.8 Hz, 6-H); 8.66 (s, 2-H).

45

c) 4-Chlor-7-(2'-deoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

50 1 g (3.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 b) wurden durch Einengen mit 10 ml trockenem Pyridin getrocknet. Das Material wurde in trockenem Pyridin (20 ml) gelöst. 2 ml (11.7 mmol) Hünig's Base und 2 g (5.9 mmol) 4,4'-Dimethoxytritylchlorid wurden zugegeben. Die Lösung wurde drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 80 ml 5 %iger wässriger Natriumbicarbonatlösung wurde die Lösung mit 3 \times 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan und Dichlormethan/Ethylacetat, 9:1). Isolierung des Materials der Hauptfraktion, Lösen in Ether und Fällen mit Petrolether ergab 1.66 g (78 %) gelbliche amorphe Substanz.



ber. C 67.19 H 5.29 Cl 6.20 N 7.35 %

gef. C 67.03 H 5.47 Cl 6.19 N 7.29 %

DC ($CH_2Cl_2/Aceton$, 9:1): R_f = 0.3.

5 UV (MeOH): λ_{max} = 274 nm ($\log(\epsilon)$ = 3.85).

1H -NMR (DMSO-d₆): δ = 2.36 (m, 2'-H_b); 2.70 (m, 2'-H_a); 3.72 (s, OCH₃); 3.18 (d, J = 4.5 Hz, 5'-H); 3.99 (m, 4'-H); 4.45 (m, 3'-H); 5.42 (d, J = 4.6 Hz, 3'-OH); 6.65 (m, 1'-H); 6.69 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 7.81 (d, J = 3.7 Hz, 6-H), 8.64 (s, 2-H).

10

d) 4-Chlor-7(2'-desoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-3'-O-phenoxythiocarbonyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

15 1 g (1.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 c) wurden in 30 ml trockenem Acetonitril gelöst. 500 mg (4.1 mmol) 4-Diemthylaminopyridin und 400 μ l (2.9 mmol) Phenylchlorothiocarbonat wurden zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand auf eine Kieselgelsäule (3 \times 15 cm, Dichlormethan) aufgegeben. Aus der Hauptfraktion wurden 950 mg (76 %) farbloses amorphes Produkt isoliert.

20



ber. C 66.14 H 4.84 Cl 5.01 N 5.93 S 4.53

gef. C 66.22 H 4.94 Cl 5.12 N 5.93 S 4.46

DC ($CH_2Cl_2/Aceton$ 95:5) R_f = 0.8.

25 UV (MeOH): λ_{max} = 274 nm ($\log(\epsilon)$ = 3.87).

1H -NMR (DMSO-d₆): δ = 2.84 (m, 2'-H_b); 3.21 (m, 2'-H_a); 3.37 (m, 5'-H); 4.46 (m, 4'-H); 5.92 (m, 3'-H); 6.70 (m, 1'-H); 6.76 (d, J = 3.8 Hz, 5-H); 7.85 (d, J = 3.8 Hz, 6-H); 8.61 (s, 2-H).

30

e) 4-Chloro-7-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

35 800 mg (1.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 d) und 40 mg (0.2 mmol) 2,2'-Azobis(2-methyl)-propionitril wurden in 40 ml trockenem Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. 600 μ l (2.2 mmol) Tri-n-butylstannan wurden unter Rühren zugegeben und die Reaktion wurde fortgesetzt bei 75 °C für zwei Stunden. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde an Kieselgel (Säule 15 \times 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 95:5) chromatographiert. Aus der Hauptfraktion erhielt man 470 mg (75 %) des Produktes.

40



ber. C 69.12 H 5.44 Cl 6.38 N 7.56 %

gef. C 69.07 H 5.53 Cl 6.33 N 7.58 %

DC ($CH_2Cl_2/Aceton$ 95:5): R_f = 0.5.

UV (MeOH): λ_{max} = 273 nm ($\log(\epsilon)$ = 3.78).

45 1H -NMR (DMSO-d₆): δ = 2.08 (m, 3'-H); 2.10 (m, 2'-H_b); 2.43 (m, 2'-H_a); 3.11 (d, J = 4.4 Hz, 5'-H); 3.71 (s, OCH₃); 4.27 (m, 4'-H); 6.55 (dd, J = 3.6 und 6.9 Hz, 1'-H); 6.64 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 7.83 (d, J = 3.7 Hz, 6-H); 8.67 (s, 2-H).

50

f) 4-Chlor-7-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

55 400 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 e) wurde in 15 ml 80 %iger wässriger Essigsäure gelöst und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Spuren von Essigsäure durch Einengen mit Wasser entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Dichlormethan und Dichlormethan/Methanol, 98:2) gereinigt. Aus der Hauptfraktion wurden 120 mg (67 %) Produkt nach Kristallisation aus Ethylacetat als farblose Nadeln erhalten. Schmelzpunkt 90 °C.



ber. C 52.08 H 4.77 Cl 13.98 N 16.56

gef. C 52.20 H 4.81 Cl 14.04 N 16.54

DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:54): R_f = 0.5

UV (MeOH): λ_{max} = 274 nm ($\log(\epsilon)$ = 3.65).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ = 2.04 (m, 3'-H); 2.28 (m, 2'-H_b); 2.46 (m, 2'-H_a); 3.57 (m, 5'-H); 4.11 (m, 4'-H); 4.95 (t, J = 5.5 Hz, 5'-OH); 6.52 (dd, J = 3.8 und 6.9 Hz, 1'-H); 6.69 (d, J = 3.8 Hz, 5-H); 8.01 (d, J = 3.8 Hz, 6-H); 8.64 (s, 2-H).

10 g) 7-(2',3'-Didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo [2,3-d]-pyrimidine

Eine Lösung von 200 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 20 ml Methanol, welchem 0.5 ml (6.6 mmol) konzentriert wässriger Ammoniak zugesetzt worden waren, wurde mit Palladium auf Tierkohle (40 mg, 10 % Pd) in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur für drei Stunden 15 gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und auf einer Amberlite XAD-4-Säule (1. Elutionsmittel Wasser, 2. Elutionsmittel Wasser/Methanol (8:2)) chromatographiert. Isolierung des Materials der Hauptzone ergab 130 mg (75 %) des farblosen Produkts in Nadeln. Schmelzpunkt 131 °C.

20 C₁₁H₁₃O₂N₃ (219.2)

ber. C 60.26 H 5.98 N 19.17 %

gef. C 60.19 H 5.97 N 19.18 %

DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f = 0.6

UV (MeOH): λ_{max} = 270 nm ($\log(\epsilon)$ = 3.56).

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ = 2.06 (m, 3'-H); 2.27 (m, 2'-H_b); 2.42 (m, 2'-H_a); 3.55 (m, 5'-H); 4.09 (m, 4'-H); 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 5'-OH); 6.54 (dd, J = 4.3 und 6.9 Hz, 1'-H); 6.67 (d, J = 3.7 Hz, 5-H); 7.86 (d, J = 3.7 Hz, 6-H); 8.79 (s, 4-H); 9.01 (s, 2-H).

30 h) 4-Amino-7-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin(2',3'-dideoxytubercidin)

200 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 60 ml 25 %igem wässrigen Ammoniak 15 Stunden lang bei 100 °C unter Druck in einer Stahlbombe gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst. Diese Lösung wurde an Dowex 1 × 2 35 (OH⁻ Form) gereinigt. Die Säule wurde mit Wasser gewaschen und das Produkt mit Wasser/Methanol (9:1) eluiert. Aus der Hauptzone wurden 120 mg (65 %) Produkt gewonnen.

DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): R_f = 0.3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ = 2.03 (m, 3'-H); 2.22 (m, 2'-H_a); 2.33 (m, 2'-H_b); 3.53 (m, 5'-H); 4.04 (m, 4'-H); 4.99

40 (m, 5'-OH); 6.35 (m, 1'-H); 6.51 (d, J = 3.6 Hz, 5-H); 7.00 (s, NH₂); 7.34 (d, J = 3.6 Hz, 6-H); 8.04 (s, 2-H).

i) 7-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-4-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

45 170 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 5 ml 1M methanolischer Methanolatlösung gelöst und bei Raumtemperatur vier Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit 80 %iger Essigsäure neutralisiert, im Vakuum eingeeignet und der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel Dichlormethan/Methanol, 98:2) aufgegeben. Isolieren der Hauptzone ergab ein farbloses Öl, welches bei Lagerung in Nadeln kristallisierte. Ausbeute: 130 mg (78 %)

50

j) 7-(2',3'-Didesoxy- β -D-glycero-pentofuranosyl)-4H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on

200 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24 f) wurden in 10 ml 2N Natronlauge suspendiert und 55 fünf Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde mit 80 %iger Essigsäure neutralisiert und das unlösliche Material durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde auf eine Amberlite XAD-4 Säule aufgegeben. Die Säule wurde mit 500 ml Wasser gewaschen und das Produkt mit Wasser/2-Propanol (9:1) eluiert. Man erhielt 180 mg (80 %) Produkt.

Beispiel 25**1-(2',3'-didesoxy- β -D-glycero-pentafuranosyl)-1H-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin-4-on**

5 Das Produkt aus Beispiel 17 d) wurde mit Adenosindeaminase aus intestinalen Kalb-Mucosa-Zellen deaminiert. Der Fortgang der Reaktion wurde bei 275 nm UV-spektroskopisch verfolgt. Die Reaktion liefert das Produkt quantitativ in Form farbloser Kristalle. Schmp. 171 °C
 UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 251$ nm ($\epsilon = 7700$)
 DC (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1): $R_f = 0.5$

10 ^{13}C -NMR ([D₆]-DMSO): $\delta = 135.2$ (C-8), 106.1 (C-5), 157.3 (C-6), 148.4 (C-2), 152.3 (C-4), 84.6 (C-1'), 30.7 (C-2'), 27.3 (C-3'), 82.2 (C-4'), 64.2 (C-5').
 ^1H -NMR ([D₆]-DMSO): $\delta = 2.13$ (m, 3'-H), 2.40 (m, 2'-H), 3.40 (m, 5'-H), 4.09 (m, 4'-H), 4.73 (m, 5'-OH), 6.43 (m, 1'-H), 8.11 (s, 3-H), 8.13 (s, 6-H).

15

Beispiel 26**2-Amino-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on-5'-triphosphatC11H14N4O12P3Na3 (556.2)**

20 Ber. P: 16.7
 Gef. P: 16.4

UV (Puffer, pH 7.0): $\lambda_{\text{max}} = 259$ nm ($\epsilon = 13400$)
 25 ^{31}P -NMR (D₂O): $\delta = -8.35$ (d, P- γ), -10.0 (d, P- α), -21.5 (t, P- β)

Beispiel 27

30 **2-Amino-3,7-didesaza-2'-desoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-6-on-5'-triphosphatC12H15N3O13P3Na3 (555.2)**
 Ber. P: 16.75
 Gef. P: 16.5

35 UV (Puffer, pH 7.0): $\lambda_{\text{max}} = 272$ nm ($\epsilon = 12400$)

Beispiel 28

40 **3,7-Didesaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin-5'-triphosphatC12H14N2O11P3Na3 (524.1)**
 Ber. P: 17.7
 Gef. P: 17.3

45 UV (Puffer, pH 7.0): $\lambda_{\text{max}} = 224, 274$ nm
 50 Sämtliche, in den Beispielen 26 bis 28 aufgeführten Triphosphate wurden durch Phosphorylierung der entsprechenden Nucleoside nach Yoshikawa (Tetrah. Lett. 50, 5065 (1967)) zum 5'-Monophosphat und anschließender Überführung in das 5'-Triphosphat nach Hoard und Ott (J. Am. Chem. Soc. 87, (1965) 1785) hergestellt.

50

Beispiel 29

55 **Antivirale Aktivität**
 Die Stabilität der N-glycosidischen Bindung von 2',3'-Didesoxynucleosiden ist verbunden mit der antiviralen Aktivität.
 Die Hydrolyse der Bindung wurde untersucht bei 25 °C bei drei verschiedenen Konzentrationen an

Salzsäure. Dazu wurde die Abnahme der UV-Absorption (E_t) bei 258 nm gemessen. Über die Absorptions-Zeit-Kurve wurden die Geschwindigkeitskonstanten des Hydrolyse (k) und die Halbwertszeiten ($T_{1/2}$) anhand der Gleichung

$$K = 1/t \ln (E_0 - E_\infty) / (E_t - E_\infty)$$

5 ermittelt. Dabei ist E_0 die Absorption zur Zeit $t = 0$ und E_∞ die Absorption nach vollständiger Beendigung der Reaktion.

Verglichen wurden 2',3'-Didesoxyadenosin (a) und 6-Amino-8-aza-7-desaza-2',3'-didesoxy-9- β -D-ribofuranosyl-purin (b) bei 25 °C.

10

Tabelle 1

		1 N HCl	0.1 N HCl	0.01 N HCl
15				
20	(a)	$T_{1/2}$ k	-- --	1.9 min 0.363 min ⁻¹
25	(b)	$T_{1/2}$ k	0.83 min 0,85 min ⁻¹	20.4 min 0.033 min ⁻¹
				31.5 min 0.022 min ⁻¹
				280 min 0.0025 min ⁻¹

Tabelle 1 zeigt, daß die erfindungsgemäße Verbindung (b) mehr als 10 mal stabiler und damit antiviral wirksamer ist als (a).

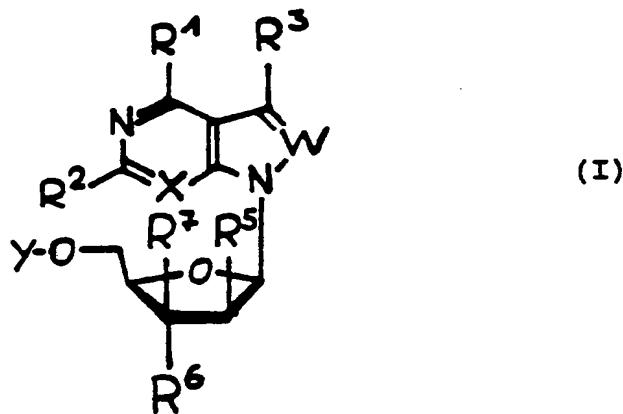
30

Ansprüche

1. Desaza-purin-nucleosid-Derivate der Formel I

35

36



50 X Stickstoff oder eine Methingruppe,

55 W Stickstoff oder die Gruppe $\text{C}=\text{C}-\text{R}^4$

R¹, R², R³, R⁴, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, eine Niederalkythio-, Niederalkyloxy-, Aralkyl-, Aralkyloxy-, Aryloxy-oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierte Aminogruppe,

5 R⁵ Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,

6, 7 R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R⁶ und R⁷ Halogen, eine Cyano-, eine Acido- oder eine gegebenenfalls ein-oder zweifach substituierte Aminogruppe bedeuten.

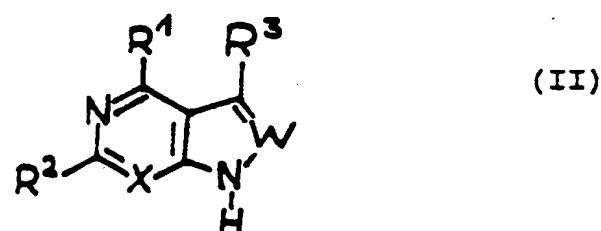
5 wobei einer der Reste R⁶ und R⁷ auch eine Hydroxygruppe vorstellen kann, wenn X eine Methingruppe bedeutet,

10 und außerdem R⁵ und R⁷ zusammen eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können und Y Wasserstoff, eine Monophosphat-, Diphosphat- oder Triphosphatgruppe vorstellt,

15 sowie mögliche Tautomere und Salze und Nucleinsäuren, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I als Baustein enthalten..

20 2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,

25



20

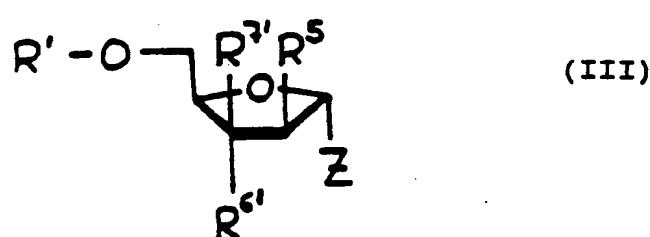
25 in der

30 X, W, R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

35

30 mit einer Verbindung der Formel III

35



40

in der

45 R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,

46 R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste R⁶ und R⁷ eine Azido- oder eine durch eine Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe,

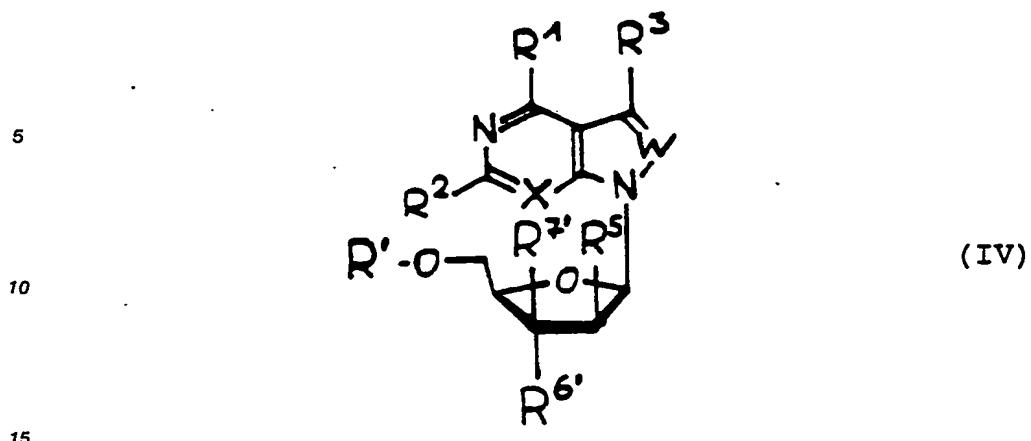
47 R' eine Sauerstoffschutzgruppe und

48 Z eine reaktive Gruppe bedeuten

50

zu Verbindungen der Formel IV

55



in der

X, W, R¹, R², R³, R⁵, R⁶', R⁷' und R' die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und gegebenenfalls vorhandene Sauerstoffschatzgruppen abspaltet

und danach gegebenenfalls

eine so erhaltene Verbindung, in der R⁶ oder R⁷ eine Hydroxygruppe bedeutet, nach vorherigem selektivem Schutz der 5'-Hydroxygruppe mit einem Halogenid, Cyanid oder Azid in bekannter Weise in eine Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ Halogen, eine Cyano- oder eine Azidogruppe bedeutet, überführt oder in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ Wasserstoff bedeutet, desoxyge-
niert

oder eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Azidogruppe bedeutet, in bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁶ oder R⁷ eine Aminogruppe bedeutet, überführt.

und gewünschtenfalls anschließend Verbindungen der Formel I, in denen Y Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise in die Mono-, Di- oder Triphosphate überführt

und gewünschtenfalls erhaltene freie Basen bzw. Säuren in die entsprechenden Salze oder erhaltene Salze in die entsprechenden freien Basen bzw. Säuren umwandelt.

3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 bei der DNA-Sequenzierung.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 als antivirale Mittel.
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.
6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

45

50

55